



Sachverständigen-Ausschuss für Apothekenpflicht
nach § 53 Absatz 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

**Empfehlung zur Änderung der Verordnung über apothekenpflichtige
und freiverkäufliche Arzneimittel (AMVerkRV)**

Sitzung

13. Juni 2017

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

4. Thymol, in Fertigarzneimitteln auch in Kombination mit Eukalyptusöl, Campher und Menthol, zur Anwendung bei Bienen

Antrag auf Entlassung aus der Apothekenpflicht

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses

Der Sachverständigen-Ausschuss für Apothekenpflicht empfiehlt einstimmig, den Antrag auf Entlassung aus der Apothekenpflicht anzunehmen.

Die bestehende Position in Anlage 1a der AMVerkRV sollte wie folgt geändert werden:

Bestehende Position:

„Thymol zur Anwendung bei Bienen“

Neue Position:

„Thymol, in Fertigarzneimitteln auch in Kombination mit Eukalyptusöl, Campher und Menthol, zur Anwendung bei Bienen“

Begründung

Nach Auffassung des Sachverständigen-Ausschusses ist kein Risiko für die Sicherheit und Gesundheit von Menschen und Zieltieren (Biene) und für die Sicherheit der Umwelt mit der Entlassung von Thymol, in Fertigarzneimitteln auch in Kombination mit Eucalyptusöl, Campher und Menthol, zur Anwendung bei Bienen aus der Apothekenpflicht verbunden.

Die o. g. Kombination wird zur Behandlung der Varroose, einer parasitären Erkrankung bei Bienen, eingesetzt. Der Parasit *Varroa destructor* ist eine von Asien aus weltweit verbreitete Milbenart, die inzwischen in Europa nahezu ubiquitär verbreitet ist und hohe Verluste bei länger befallenen oder geschwächten Völkern verursacht und überdies zu beträchtlichen wirtschaftlichen Verlusten durch verminderte Honigleistung befallener Völker führt. Durch die Verminderung der Bestäubungsleistung der Bienen ist diese Erkrankung inzwischen nicht nur in den USA zu einem gesamtwirtschaftlichen Problem für die Landwirtschaft geworden. Gemäß § 15 der Bie-

nenseuchenverordnung muss der Besitzer alle Völker des Bienenstandes behandeln, wenn ein Bienenstand mit Varroamilben befallen ist.

Tierarzneimittel zur Anwendung bei Bienen mit dem Wirkstoff Thymol sind schon seit 2002 zugelassen und seit 2014 freiverkäuflich. Die Anwendung bei Bienen als Gel (Apiguard) oder imprägnierter Streifen (Thymovar) erfolgt außerhalb der Tracht. Die Wirkstoffe sind in eine Matrix (Gel oder Streifen für den Bienenstock) eingebettet, aus der sie nach Entnahme aus der gasdichten Verpackung gleichmäßig verdampfen. Auch bei dem Produkt des Antragstellers Api Life Var handelt es sich um einen imprägnierten Streifen.

Sowohl Thymol, Eucalyptusöl, Campher als auch Menthol sind zur Anwendung beim Menschen derzeit als freiverkäuflich. Es ist von keinem in erheblichem Umfang nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch auszugehen. Die Diagnose des Befalls mit *Varroa destructor* kann durch den Imker gestellt werden.

Es liegen aus der bisherigen Anwendung des Arzneimittels keine Hinweise darauf vor, dass die Kombination der Wirkstoffe Thymol, Eucalyptusöl, Campher und Menthol ein höheres Risiko im Vergleich zur Anwendung der Einzelsubstanzen im Hinblick auf die Anwender- oder Zieltiersicherheit oder im Hinblick auf gesundheitliche Risiken durch von Bienen gewonnenen Produkten darstellt. Die regelmäßigen aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit des Kombinationspräparates zeigen, dass keine unerwarteten Wechselwirkungen aufgetreten sind oder sich ein anderes toxikologisches Profil gegenüber den Monopräparaten entwickelt hat.

Anwendungssicherheit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch

Für den Anwender

Die Einzelsubstanzen Thymol, Eucalyptusöl, Campher und Menthol sind zur äußerlichen Anwendung und zum Teil auch zur oralen Anwendung in freiverkäuflichen Humanarzneimitteln enthalten. Die Anwendung der Kombination aus Thymol, Eucalyptusöl, Campher und Menthol bei Bienen ist seit 2012 in Verkehr und es liegen keine Hinweise auf ein größeres Risiko für den anwendenden Imker vor als bei anderen freiverkäuflichen Bienenarzneimitteln wie z. B. Ameisensäure, Milchsäure etc. Das Arzneimittel enthält keine speziellen Warnhinweise, die nicht auch von Laien beachtet werden könnten. Zudem sind Imker üblicherweise wegen ihrer Sachkenntnisse über die Bienenhaltung, welche die Anwendung von Tierarzneimitteln bei Bienen einschließt, nicht als Laien einzustufen.

Für den Verbraucher von Produkten aus Honig oder anderen vom Imker aus dem behandelten Stock gewonnenen Produkten

Die bisherige Einschätzung durch die Europäische Union in den Summary Reports der Einzelstoffe, dass keine Rückstandshöchstmengen erforderlich sind, wurde in der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 vom 22. Dezember 2009 bekräftigt. Da die o. g. Kombination, genau wie das freiverkäufliche thymolhaltige Monopräparat, außerhalb der Tracht angewendet werden soll, ist ein Übergang der flüchtigen Substanzen in den Honig bei bestimmungsgemäßem Gebrauch unwahrscheinlich. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Substanzen in das Wachs diffundieren und mit Wabenhonig aufgenommen oder durch Verwendung in Kosmetika mit der Haut in Kontakt kommen. Während der letzten fünf Jahre sind solche Fälle weder für die thymolhaltigen Monopräparate noch für das zugelassene Kombinationsarzneimittel Api Life Var gemeldet worden.

Für die Zieltierart Biene

Tierarzneimittel zur Anwendung bei Bienen mit dem Wirkstoff Thymol sind schon seit 2002 zugelassen und seit 2014 freiverkäuflich und bisher liegen keine Hinweise auf ein Risiko für die

Zieltierart Biene vor. Dies trifft für die Kombination von Thymol, in Kombination mit Eucalyptusöl, Campher und Menthol, deren Hauptkomponente Thymol ist, genauso zu.

Die Mischung der ätherischen Öle sublimiert, genau wie die Einzelsubstanz Thymol, in Abhängigkeit von der Temperatur in den Innenraum der Beute und sättigt so die Luft des behandelten Bienenstocks. Die Bienen nehmen das Arzneimittel nicht auf. Seit Anfang der 1990-iger Jahre ist die Kombination der o. g. ätherische Öle zur Anwendung im Bienenstock in Ländern der EU registriert und auf dem Markt. Seit 2001 gibt es in der EU Zulassungen als Tierarzneimittel. Seither hat sich auch in der breiten Anwendung in weiteren EU-Ländern seit August 2009 kein erhöhtes Risiko für die Zieltierart Biene gezeigt.

Gefahr durch häufigen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch

Anwendung entgegen der Bestimmungen in der SPC

In Betracht kommt hier hauptsächlich die Anwendung des Tierarzneimittels während der Tracht. Einige Sorten Honig (z. B. Waldhonig, Lindenblütenhonig und Thymianhonig) enthalten natürlicherweise geringe Mengen von Thymol. Ab einer Konzentration von 1,5 mg/kg Thymol wird dieser geschmacklich wahrgenommen. In der Humanmedizin ist eine Salbe zur Anwendung in der Mundhöhle mit 500 mg Thymol/kg zugelassen, diese Konzentration gilt noch als unbedenklich. Im Übrigen wird auf das oben unter „Bestimmungsgemäßer Gebrauch“ Gesagte verwiesen.

Für die Zieltierart Biene kann es bei einem nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch durch eine Behandlung bei Temperaturen von über 30 °C zu vermehrtem Stress und erhöhter Sterblichkeit unter den Bienen und der Brut kommen. Diese Gefahr besteht allerdings bei allen zur Verdunstung vorgesehenen Bienenarzneimitteln, so auch z. B. bei der freiverkäuflichen Ameisensäure oder Milchsäure.

Anwendung bei Nicht-Zieltierarten

Die Anwendung bei Nicht-Zieltierarten ist durch die besondere Darreichungsform und Anwendungsart unwahrscheinlich. Der imprägnierte Streifen ist bis zur Anwendung in Folie eingeschweißt um ein vorzeitiges Verdampfen der Inhaltsstoffe zu verhindern und wird vom Imker unter Beachtung der üblichen Schutzmaßnahmen auf die Wabengassen aufgelegt.



**Sachverständigen-Ausschuss für Apothekenpflicht
nach § 53 Absatz 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG)**

**Empfehlung zur Änderung der Verordnung über apothekenpflichtige
und freiverkäufliche Arzneimittel (AMVerkRV)**

Sitzung

13. Juni 2017

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

- 5. Oxalsäuredihydratlösung bis 5,7 % zur Anwendung bei Bienen**
Antrag auf Entlassung aus der Apothekenpflicht
-

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses

Der Sachverständigen-Ausschuss für Apothekenpflicht empfiehlt mehrheitlich, den Antrag auf Entlassung aus der Apothekenpflicht anzunehmen.

Anlage 1a der AMVerkRV sollte um die folgende Position ergänzt werden:

„Oxalsäuredihydratlösung bis 5,7 % zur Anwendung bei Bienen“

Begründung

Oxalsäure ist die einfachste Dicarbonsäure mit der Summenformel $C_2H_2O_4$ und wird wie die beiden Carbonsäuren Ameisensäure und Milchsäure zur Behandlung der Varroose, einer parasitären Erkrankung bei Bienen, eingesetzt. Der Parasit *Varroa destructor* ist eine von Asien aus weltweit verbreitete Milbenart, die inzwischen in Europa nahezu ubiquitär verbreitet ist und hohe Verluste bei länger befallenen oder geschwächten Völkern verursacht und überdies zu beträchtlichen wirtschaftlichen Verlusten durch verminderte Honigleistung befallener Völker führt. Durch die Verminderung der Bestäubungsleistung der Bienen ist diese Erkrankung inzwischen zu einem gesamtwirtschaftlichen Problem für die Landwirtschaft geworden. Gemäß § 15 der Bienenstempelverordnung muss der Besitzer den gesamten Bienenstand behandeln, wenn auch nur ein Volk mit *Varroamilben* befallen ist.

Oxalsäure wirkt als Kontaktgift auf Milben, die Wirkungsweise ist nicht vollständig geklärt. Tierarzneimittel zur Anwendung bei Bienen mit dem Wirkstoff Oxalsäure sind seit 2006 als Standardzulassung und seit 2016 nach § 21 AMG im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit Bezug auf eine europäische Zulassung in den Niederlanden zugelassen. Die Anwendung bei Bienen als Träufelbehandlung oder als Sprühanwendung erfolgt außerhalb der Tracht während der brutfreien Zeit.

Es ist nicht von einem in erheblichem Umfang nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch auszugehen. Die Diagnose des Befalls mit *Varroa destructor* kann durch den Imker gestellt werden.

Es liegen aus der bisherigen Anwendung des Mittels keine Hinweise darauf vor, dass ein Risiko im Hinblick auf die Anwender- oder Zieltiersicherheit oder im Hinblick auf gesundheitliche Risiken durch von Bienen gewonnene Produkte vorliegt. Regelmäßige aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit müssen für Standardzulassungen nicht eingereicht werden, der erste Bericht für Oxuvar 5,7 % ist aufgrund der vorgegebenen Fristen noch nicht eingegangen.

Anwendungssicherheit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch

Für den Anwender

Oxalsäure wird vom Imker vor Gebrauch verdünnt und angewendet. Imker sind üblicherweise nicht als Laien einzustufen, da ihre Sachkenntnis bei der Anwendung von Tierarzneimitteln bei ihren Bienenvölkern über die von Laien hinausgeht. Da Oxalsäure ätzend ist und auf Haut, Augen, Mundschleimhäuten und Atemwegen in Abhängigkeit von der Konzentration schwere Reizungen verursachen kann, sind für die Anwendung umfangreiche Vorsichtsmaßnahmen in der „Summary of Product Characteristics“ beschrieben, wie z. B. Vermeidung von Kontakt durch säurebeständige Handschuhe und Sicherheitsbrille sowie eine Atemschutzmaske Typ FFP2 für die Sprühanwendung.

Während der letzten fünf Jahre ist ein Fall einer unerwünschten Nebenwirkung beim Menschen für eine oxalsäurehaltige Standardzulassung gemeldet worden. Ein Kausalzusammenhang (Bluthochdruck nach Anwendung, 80-jähriger Imker) konnte nicht hergestellt werden.

Für den Verbraucher von Produkten aus Honig oder anderen vom Imker aus dem behandelten Stock gewonnenen Produkten

Gemäß Verordnung (EU) Nr. 37/2010 der Kommission vom 22. Dezember 2009 über pharmakologisch wirksame Stoffe und ihre Einstufung hinsichtlich der Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs ist keine Rückstandshöchstmenge für Oxalsäure erforderlich. Oxalsäure kommt in vielen säurehaltigen Lebensmitteln vor, z. B. im Sauerklee, Mangold und Spinat, in Sternfrüchten und im Rhabarber. Außerdem ist sie in geringen Mengen in Schwarz- und Pfefferminztee sowie in Schokolade nachweisbar. Sie ist in höheren Dosen gesundheitsschädlich mit einer LD₅₀ von 600 mg/kg Körpergewicht.

Die Behandlung mit Oxalsäure soll ausschließlich in der trachtfreien Zeit erfolgen mit einer Wartezeit von null Tagen für den gewonnenen Honig.

Für die Zieltierart Biene

Die Anwendung von Oxalsäure in großen Mengen und hohen Konzentrationen kann zu erhöhter Bienensterblichkeit und Königinnenverlust führen. Die Anwendung hat strikt gemäß der „Summary of Product Characteristics“ zu erfolgen, sowohl im Hinblick auf die Konzentration und die Gesamtmenge der eingesetzten Lösung als auch im Hinblick auf die Umgebungstemperatur bei der Anwendung.

Gefahr durch häufigen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch

Anwendung entgegen der Bestimmungen in der SPC

In Betracht kommt hier die Anwendung des Tierarzneimittels während der Tracht. Bei einem Gehalt von freien Säuren von mehr als 50 Milliäquivalenten Säure pro Kilogramm Honig ist dieser gemäß der Honigverordnung nicht als Lebensmittel verkehrsfähig.

Für die Zieltierart Biene kann es im Falle eines nicht bestimmungsgemäßem Gebrauches zu vermehrtem Stress und erhöhter Sterblichkeit kommen sowie zur Aufgabe des Stockes, z. B. bei Behandlung bei Temperaturen von über 10 °C als Träufelanwendung oder bei zu hohen Konzentrationen bei der Sprühbehandlung. Diese Gefahr besteht allerdings bei allen gegen Varroose eingesetzten Bienenarzneimitteln, so auch bei der freiverkäuflichen Ameisensäure und Milchsäure. Die Nachteile eines schwach auswinternden Volkes sind den Nachteilen eines stark mit Milben befallenen Volkes gegenüberzustellen.

In anderen Mitgliedstaaten der EU ist die Anwendung von Oxalsäure durch Verdampfen zugelassen. Diese ist in Deutschland aus Gründen des Bienenschutzes für alle oxalsäurehaltigen Tierarzneimittel verboten.

Anwendung bei Nicht-Zieltierarten

Die Varroa-Milbe kommt nicht bei Säugetieren vor. Die Anwendung bei Nicht-Zieltierarten ist daher unwahrscheinlich; die „Summary of Product Characteristics“ enthält Hinweise auf die Verätzungsgefahr bei Kontakt mit der Arzneiform und der fertig gemischten Anwendungslösung.

Ergänzende Aspekte zur Standardzulassung

Seit 1976 gibt es die Möglichkeit, dass bestimmte Fertigarzneimittel gemäß § 36 AMG auf Grund von Standardzulassungen von der Zulassungspflicht freigestellt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass keine Gefährdung von Mensch und Tier zu befürchten ist. Standardzulassungen basieren auf Monographien, die das Bundesministerium für Gesundheit in Kraft setzt.

Standardzulassungen für Tierarzneimittel werden vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) durch Rechtsverordnung erlassen.

Voraussetzung für eine Standardzulassung ist, dass die erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erwiesen ist und eine Gefährdung von Mensch oder Tier nicht zu befürchten ist. Dazu werden in den Monographien für die einzelnen Standardzulassungen verschiedene Festlegungen getroffen, an die der Nutzer einer Standardzulassung gebunden ist, z. B. die Zusammensetzung, die Herstellung, die Prüfung, die Kennzeichnung von Behältnis bzw. äußerer Umhüllung sowie die Texte der Packungsbeilage und der Fachinformation.

Im Rahmen von Standardzulassungen ist es möglich, von der nach § 21 AMG vorgesehenen Einzelzulassung von Arzneimitteln abzuweichen. Dazu kann das Bundesministerium für Gesundheit durch Rechtsverordnung gemäß § 36 AMG bestimmte Arzneimittel oder bestimmte Arzneimittelgruppen von der Pflicht zur Zulassung freistellen.

Die Rechtsverordnung ergeht nach Anhörung von Sachverständigen und mit Zustimmung des Bundesrates. Die Zusammensetzung des Sachverständigen-Ausschusses für Standardzulassungen ist in der Verordnung zur Errichtung von Sachverständigen-Ausschüssen für Standardzulassungen, Apothekenpflicht und Verschreibungspflicht von Arzneimitteln geregelt; die Geschäftsführung des Ausschusses erfolgt durch das BfArM.

Die Nutzung einer Standardzulassung – auch für Tierarzneimittel – ist beim BfArM gemäß § 67 Absatz 5 AMG anzuzeigen, genauso wie Änderungen oder der Verzicht auf die Nutzung einer Standardzulassung.

Bei den im Veterinärbereich existierenden Standardzulassungen handelt es sich vor allem um Desinfektionsmittel, Infusionslösungen sowie Arzneimittel zur Anwendung bei Bienen. Für die Zieltierart Bienen existieren die folgenden Standardzulassungen:

- Ameisensäure 60% ad us. vet. (Zulassungsnummer 2469.99.99) – freiverkäuflich

- Milchsäure 15% ad us. vet. (Zulassungsnummer 2569.99.99) – freiverkäuflich
- Oxalsäuredihydrat-Lösung 3,5 % (m/V) ad us. vet. (Zulassungsnummer 2669.99.99) – apothekenpflichtig

Bei einer Entlassung aus der Apothekenpflicht von Oxalsäuredihydratlösung bis 5,7 % zur Anwendung bei Bienen müsste die in der entsprechenden Standardzulassung angegebene Verkaufsabgrenzung geändert werden.



**Sachverständigen-Ausschuss für Apothekenpflicht
nach § 53 Absatz 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG)**

**Empfehlung zur Änderung der Verordnung über apothekenpflichtige
und freiverkäufliche Arzneimittel (AMVerkRV)**

Sitzung

13. Juni 2017

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

6. **Arsen in Heilwässern**
Grenzwertanpassung

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses

Der Sachverständigen-Ausschuss für Apothekenpflicht empfiehlt einstimmig, den Antrag auf Änderung der bestehenden Position in Anlage 4 der AMVerkRV anzunehmen.

Die Positionsformulierung der in Flaschen abgefüllten arsenhaltigen Heilwässer in Anlage 4 der AMVerkRV sollte so geändert werden, dass der Arsen-Grenzwert pro Liter von 0,04 mg Arsen entsprechend 0,075 mg Hydrogenarsenat auf 0,01 mg Arsen entsprechend 0,019 mg Hydrogenarsenat gesenkt wird.

Begründung

Hintergrund

Heilwässer haben eine heilende, lindernde und vorbeugende Wirkung und haben aufgrund dieser Wirkung und ihres Einsatzes in der medizinischen Therapie in Deutschland nach § 2 Absatz 1 AMG den Status eines Arzneimittels. Für arsenhaltige Heilwässer ist eine Anpassung des Arsen-Grenzwertes in der AMVerkRV angesichts der in der Mineral- und Tafelwasser-Verordnung und in der „ICH guideline Q3D on elemental impurities“ angeführten Grenzwerte angebracht.

In Anlage 4 der Mineral- und Tafelwasser-Verordnung wird für Arsen ein Höchstgehalt von 10 µg Arsen/l natürlichen Mineralwassers angegeben. In der „ICH guideline Q3D on elemental impurities“, die die Grenzwerte von Schwermetallverunreinigungen in Fertigarzneimitteln vorgibt, wurde ein Grenzwert zur oralen Aufnahme von 15 µg Arsen/Tag festgelegt.

Die AMVerkRV legt fest, dass arsenhaltige Heilwässer erst dann der Apothekenpflicht unterliegen, wenn sie 40 µg Arsen/l bzw. 75 µg Hydrogenarsenat/l oder mehr enthalten.

Danach wäre bei der Einnahme von 370 ml eines knapp unter diesem Grenzwert liegenden und daher nicht mehr apothekenpflichtigen Heilwassers bereits der ICH-Grenzwert von 15 µg Arsen/Tag erreicht. Daher scheint die Senkung des in der AMVerkRV angegebenen Grenzwertes für

Arsen in Heilwässern gerechtfertigt, um eine Beratung des Apothekers sicherzustellen, die vor einer gesundheitsbedenklichen Einnahme von Arsen mittels Heilwassergenusses warnen kann.

Wirkstoff

Arsen findet sich in Wasser in Form von anorganischen Arsenaten (AsV) und Arseniten (AsIII) und in Spuren als organische Methylarsonate und Dimethylarsinate [Braman, 1973]. Dabei sind anorganische Arsenverbindungen toxischer als organische und Arsenit toxischer als Arsenat [Hughes, 2011].

Nebenwirkungen

Arsen ist kein essentielles Spurenelement, weist aber ein toxisches Potential als Stoffwechselgift auf. Arsen blockiert die Sulfhydryl-Gruppen von Proteinen und greift so in den zellulären Energiestoffwechsel, in die Signaltransduktion und in die DNA-Reparatur ein. [Shi, 2004; Bau, 2001].

Die Arsenvergiftung verläuft je nach eingenommener Menge entweder akut oder chronisch:

Eine akute Vergiftung äußert sich durch zerebrale Krämpfe und gastrointestinale Nebenwirkungen und kann in Nieren- und Kreislaufversagen enden.

Die schleichend verlaufende chronische Vergiftung geht mit Hautveränderungen wie Pigmentstörungen und Verhornung der Haut einher, wie sie in Gegenden mit stark arsenbelastetem Trinkwasser beobachtet werden können [Germolec, 1998; Hsu, 2006; Do, 2001].

Mit der chronischen Arsenbelastung wird außerdem die Entstehung von Krebs der Haut, Lunge, Leber und Harnblase in Verbindung gebracht [EFSA Journal, 2009].

Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung in Deutschland

In Deutschland sind derzeit 54 Heilwässer verkehrsfähig und freiverkäuflich. Von diesen sind fünf Heilwässer mit Arsengehalt im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) aufgeführt.

Diskussion

Da viele Quellen gleichzeitig zur Mineralwasser- und Heilwasserentnahme genutzt werden, sollte aufgrund des toxischen Potentials von Arsen und basierend auf dem Grenzwert der Mineral- und Tafelwasser-Verordnung von 0,01 mg/l ein entsprechender Grenzwert für die Apothekenpflicht der Heilwässer in der AMVerkRV festgelegt werden.

Die „ICH guideline Q3D on elemental impurities“ tritt Ende 2017 für zugelassene Arzneimittel in Kraft und präsentiert mit 15 µg Arsen täglich eine „erlaubte tägliche Dosis“ von Arsen im Arzneimittel, die gut mit einem Grenzwert von 10 µg/l korreliert. Danach wäre eine Einnahme von 1,5 l Heilwasser mit einer Konzentration von 10 µg Arsen/l vertretbar. Heilwässer mit höheren Arsenkonzentrationen bedürften der Apothekenpflicht, um eine entsprechende Beratung zu gewährleisten.

Zusammenfassung

Die derzeitige Positionsformulierung zu arsenhaltigen Heilwässern in Anlage 4 der AMVerkRV:

„Heilwässer, in Flaschen abgefüllte, die je Liter

a) 0,04 mg Arsen entsprechend 0,075 mg Hydrogenarsenat oder mehr enthalten oder [...]“

sollte abgeändert werden in:

„Heilwässer, in Flaschen abgefüllte, die je Liter

a) 0,01 mg Arsen entsprechend 0,019 mg Hydrogenarsenat oder mehr enthalten oder [...]“

Literatur

Bau DT, Gurr JR, Jan KY. Nitric oxide is involved in arsenite inhibition of pyrimidine dimer excision. *Carcinogenesis* 2001; 22 (5): 709–716.

Braman RS, Foreback CC. Methylated forms of arsenic in the environment. *Science* 1973; 182 (118): 1247–1249.

Do T, Gambelunghe A, Ahsan H, Graziano J, Perrin M, Slavkovich V, Parvez F, Milton AH, Brandt-Rauf P. Urinary transforming growth factor- α in individuals exposed to arsenic in drinking water in Bangladesh. *Biomarkers* 2001; 6 (2): 127–132.

European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on Arsenic in Food. *EFSA Journal* 2009; 7(10): 1351.

Germolec DR, Spalding J, Yu HS, Chen GS, Simeonova PP, Humble MC, Bruccoleri A, Boorman-GA, Foley JF, Yoshida T, Luster MI. Arsenic enhancement of skin neoplasia by chronic stimulation of growth factors. *American Journal of Pathology* 1998; 153 (6): 1775–1785.

Hughes MF, Beck BD, Chen Y, Lewis AS, Thomas DJ. Arsenic exposure and toxicology: a historical perspective. *Toxicological Sciences* 2011; 123: 305–332.

Hsu KH, Brandt-Rauf P, Lin TM, Chiou HY, Tseng CH, Chew CJ, Lu JCJ. Plasmid transforming growth factor- α expression in residents of an arseniasis area in Taiwan. *Biomarkers* 2006; 11 (6): 538–546.

Shi HL, Shi XL, Liu KJ. Oxidative mechanism of arsenic toxicity and carcinogenesis. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2004; 255 (1-2): 67–78.



**Sachverständigen-Ausschuss für Apothekenpflicht
nach § 53 Absatz 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG)**

**Empfehlung zur Änderung der Verordnung über apothekenpflichtige
und freiverkäufliche Arzneimittel (AMVerkRV)**

Sitzung

13. Juni 2017

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

9. **Birkenblätter und ihre Zubereitungen, auch in Mischungen mit Orthosiphonblättern und ihren Zubereitungen und/oder Goldrutenkraut/Echtem Goldrutenkraut und seinen Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen, als Fertigarzneimittel registriert als traditionelles pflanzliches Arzneimittel nach § 39a – d des Arzneimittelgesetzes**
Antrag auf Entlassung aus der Apothekenpflicht
 10. **Orthosiphonblätter und ihre Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen, als Fertigarzneimittel registriert als traditionelles pflanzliches Arzneimittel nach § 39a – d des Arzneimittelgesetzes**
Antrag auf Entlassung aus der Apothekenpflicht
 11. **Goldrutenkraut/Echtes Goldrutenkraut und seine Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen, als Fertigarzneimittel registriert als traditionelles pflanzliches Arzneimittel nach § 39a – d des Arzneimittelgesetzes**
Antrag auf Entlassung aus der Apothekenpflicht
-

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses

Der Sachverständigen-Ausschuss für Apothekenpflicht empfiehlt mehrheitlich, die Anträge auf Entlassung aus der Apothekenpflicht anzunehmen.

Aus Sicht des Sachverständigen-Ausschusses ist die Entlassung aus der Apothekenpflicht für registrierte traditionelle pflanzliche Arzneimittel, die eine Kombination aus Zubereitungen aus Birkenblättern und/oder aus Zubereitungen aus Orthosiphonblättern und/oder aus Zubereitungen aus Goldrutenkraut enthalten, gerechtfertigt.

Darüber hinaus ist auch die Entlassung aus der Apothekenpflicht für registrierte traditionelle pflanzliche Arzneimittel, die nur jeweils eine Zubereitung aus Birkenblättern oder aus Orthosiphonblättern oder aus Goldrutenkraut enthalten, gerechtfertigt.

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt die Ergänzung der Anlage 1a zu § 1 Absatz 1 Nummer 1 der AMVerkRV durch die folgenden Listenpositionen:

„Birkenblätter und ihre Zubereitungen, auch in Mischungen mit Orthosiphonblättern und ihren Zubereitungen und/oder Goldrutenkraut/Echtem Goldrutenkraut und seinen Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen, als Fertigarzneimittel registriert als traditionelles pflanzliches Arzneimittel nach § 39a – d des Arzneimittelgesetzes“

„Orthosiphonblätter und ihre Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen, als Fertigarzneimittel registriert als traditionelles pflanzliches Arzneimittel nach § 39a – d des Arzneimittelgesetzes“

„Goldrutenkraut/Echtes Goldrutenkraut und seine Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen, als Fertigarzneimittel registriert als traditionelles pflanzliches Arzneimittel nach § 39a – d des Arzneimittelgesetzes“.

Begründung

Es wurde bereits 2014 in einer schriftlichen Anhörung über einen Antrag auf Entlassung aus der Apothekenpflicht für eine Kombination von Trockenextrakt aus Birkenblättern, Trockenextrakt aus Orthosiphonblättern und Trockenextrakt aus Goldrutenkraut beraten. Der Sachverständigen-Ausschuss hatte damals mehrheitlich empfohlen, den Antrag auf Entlassung aus der Apothekenpflicht abzulehnen.

Im Rahmen der Anhörung wurde jedoch kommentiert, dass die Möglichkeit der Freistellung nur für die entsprechenden traditionellen pflanzlichen Arzneimittel in Erwägung gezogen werden könnte. Vor diesem Hintergrund wurde eine Entlassung aus der Apothekenpflicht für registrierte traditionelle pflanzliche Arzneimittel, die die oben genannten Zubereitungen enthalten, zur Diskussion gestellt und vom BfArM befürwortet.

Die oben genannte Kombination wurde früher mit Bezug auf die Monographie der Kommission E zu fixen Kombinationen aus Birkenblättern, Goldrute und Orthosiphonblättern (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nummer 162 vom 29. August 1992) nach § 21 ff. AMG zugelassen bzw. nach § 105 AMG nachzugelassen. Das Anwendungsgebiet lautete überwiegend: „Zur Durchspülung bei entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege und als Vorbeugung bei Nierengrieß“.

Für die einzelnen Arzneipflanzen wurden mittlerweile Monographien des Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency – EMA) veröffentlicht:

- Birkenblätter (EMA/HMPC/260019/2006), bereits überarbeitet (EMA/HMPC/573241/2014)
- Orthosiphonblätter (EMA/HMPC/281496/2009)
- Echtes Goldrutenkraut (EMA/HMPC/285758/2007)

Hierin wird jeweils nur noch die traditionelle Verwendung im Anwendungsgebiet „Durchspülung der ableitenden Harnwege als unterstützende Behandlung bei leichten Harnwegsbeschwerden“ anerkannt. Daher werden derartige Arzneimittel nur noch als traditionelle pflanzliche Arzneimittel nach § 39a – d AMG registriert.

Darüber hinaus wurde mittlerweile der Entwurf einer HMPC-Monographie zu Kombinationen von unterschiedlichen Arzneipflanzen zur Durchspülungsbehandlung (Draft European Union herbal monograph on Species diureticae, EMA/HMPC/224755/2016) publiziert. Hier werden die drei oben genannten Arzneipflanzen ebenfalls aufgeführt. Auch für derartige Kombinationen wird die traditionelle Verwendung im Anwendungsgebiet „Durchspülung der ableitenden Harnwege als unterstützende Behandlung bei leichten Harnwegsbeschwerden“ anerkannt.

Entsprechend § 39b Absatz 1 Nummer 4 AMG können traditionelle pflanzliche Arzneimittel nur registriert werden, wenn aus den beigefügten Unterlagen hervorgeht, dass das betreffende oder

ein entsprechendes Arzneimittel zum Zeitpunkt der Antragstellung seit mindestens 30 Jahren, davon mindestens 15 Jahre in der Europäischen Union, medizinisch verwendet wird, das Arzneimittel unter den angegebenen Anwendungsbedingungen unschädlich ist und dass die pharmakologischen Wirkungen oder die Wirksamkeit des Arzneimittels auf Grund langjähriger Anwendung und Erfahrung plausibel sind.

Darüber hinaus müssen entsprechend § 39c Absatz 2 Nummer 2 AMG die Anwendungsgebiete ausschließlich denen traditioneller pflanzlicher Arzneimittel entsprechen, die nach ihrer Zusammensetzung und dem Zweck ihrer Anwendung dazu bestimmt sind, am Menschen angewandt zu werden, ohne dass es der ärztlichen Aufsicht im Hinblick auf die Stellung einer Diagnose, die Verschreibung oder die Überwachung der Behandlung bedarf.

Daher müssen registrierte traditionelle pflanzliche Arzneimittel schon laut Gesetz unbedenklich und in der Selbstmedikation sicher anwendbar sein. Somit sind die Voraussetzungen des § 45 AMG für derartige Arzneimittel erfüllt. Besondere Risiken sind für die enthaltenen Pflanzenzubereitungen nicht bekannt.